

Hitos reproductivos a lo largo de la vida y riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres

C. A. Stuenkel

Departamento de Medicina, División de Endocrinología & Metabolismo, Escuela de Medicina de San Diego, Universidad de California, La Jolla, California, EEUU

Palabras clave: Riesgo de enfermedad cardiovascular; esperanza de vida reproductiva; resultados adversos del embarazo; menopausia; estrógeno.

CONTACTO

Cynthia A Stuenkel, Departamento de Medicina, División de Endocrinología & Metabolismo, Escuela de Medicina de San Diego, Universidad de California, La Jolla, California, EEUU; castuenkel@health.ucsd.edu

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte entre las mujeres en todo el mundo desarrollado y en desarrollo. Más allá de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, se han reconocido una serie de hitos reproductivos. El objetivo de este documento, publicado por la Sociedad Internacional de Menopausia junto con el Día Mundial de la Menopausia 2023, es resaltar los hitos reproductivos femeninos en términos de potencial riesgo cardiovascular y revisar recomendaciones para minimizar ese riesgo. Los principales hitos discutidos se relacionan con la ciclicidad menstrual, los resultados adversos del embarazo, los tratamientos para el cáncer de mama y la menopausia. Cada una de estas categorías tiene una serie de permutaciones que, según se ha demostrado en estudios observacionales, están asociadas con mayor riesgo cardiovascular. En la atención clínica actual, se ha fomentado el reconocimiento de estos hitos reproductivos para que los pacientes puedan estar informados y motivados a participar en la prevención primaria de la ECV en una etapa temprana de su vida, en lugar de hacerlo retrospectivamente más adelante. Las opciones de atención específicamente dirigida con equipos de especialistas están diseñadas para mejorar el éxito en la identificación de riesgos, la detección y posible detección de ECV y, de manera óptima, la prevención primaria o secundaria de ECV. La promoción de la salud cardiovascular de las mujeres tiene efectos de gran alcance para ellas mismas, sus familias y sus descendientes. Es hora de hacer de la salud cardiovascular de las mujeres una prioridad.

Introducción

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, la enfermedad cardiovascular (ECV) siguen siendo la principal causa de muerte en mujeres en todo el mundo desarrollado y en desarrollo. Según la Federación Mundial del Corazón (FMC), la ECV, incluidas las enfermedades cardíacas y los accidentes cerebrovasculares, son las enfermedades no transmisibles más comunes a nivel mundial, responsables de casi 20.5 millones de muertes, de las cuales más de las tres cuartas partes ocurren en países de ingresos bajos y medios¹. La ECV es responsable del 35% de las muertes de mujeres cada año: más de 13 veces la tasa de cáncer de mama y mayor que todos los cánceres combinados².

En 2021, la Comisión de Mujeres y Enfermedades Cardiovasculares de *The Lancet* se propuso reducir la carga mundial de ECV en las mujeres para 2030³. Este equipo internacional destacó que "las enfermedades cardiovasculares siguen estando poco estudiadas, poco reconocidas, poco diagnosticadas y poco tratadas". Uno de los objetivos era generar conciencia mundial sobre las disparidades relacionadas con el sexo y el género en las ECV³. Al año siguiente, la Asociación Estadounidense del Corazón (AEC) hizo un llamado a la acción para aumentar la conciencia sobre las ECV en las mujeres⁴. Una de las principales preocupaciones de ambos grupos era que la disminución favorable de la mortalidad por ECV observada durante las últimas cuatro décadas (incluidas las enfermedades coronarias y los accidentes cerebrovasculares) se estaba desacelerando^{3,4}.

Necesidad de aumentar la conciencia

La percepción del riesgo, el principal factor asociado con el cumplimiento de las recomendaciones preventivas de ECV^{5,6}, ha disminuido entre las mujeres. En 2019, en comparación con una década antes, las mujeres tenían un 74% menos probabilidad de identificar la enfermedad cardíaca como la principal causa de muerte⁷, y el doble de probabilidades (16.5 % versus 7.9 %) de identificar el cáncer de mama versus la enfermedad cardíaca como la principal causa⁷.

Los factores de riesgo de ECV en las mujeres se pueden dividir en tres categorías: factores de riesgo bien establecidos, factores de riesgo poco reconocidos y factores de riesgo específicos relacionados al sexo³. Los más establecidos son los más conocidos como objetivos de terapias médicas y modificaciones del estilo de vida. Incluyen afecciones médicas (hipertensión, dislipidemia y diabetes) junto con problemas relacionados con el estilo de vida (obesidad, dieta

poco saludable, estilo de vida sedentario y tabaquismo o consumo de tabaco). La hipertensión es “el principal factor de riesgo a nivel mundial de ECV y es la carga de salud más importante y desatendida para las mujeres”³. Las mujeres tienen mayor riesgo de sufrir infarto agudo de miocardio (IAM) asociado a hipertensión, dislipidemia y diabetes que los hombres³. La obesidad es el factor de riesgo modificable más importante para la hipertensión y contribuye sustancialmente a la mortalidad en las mujeres. Los factores subestimados incluyen factores de riesgo psicosocial (depresión y ansiedad); abuso y violencia de pareja (que induce estrés crónico); estatus socioeconómico y cultural, raza y pobreza; escasa alfabetización sanitaria; y factores de riesgo ambiental (contaminación del aire). Los factores de riesgo específicos vinculados al sexo han pasado a ser el centro de atención en los últimos años. Incluyen menopausia prematura, diabetes gestacional, trastornos hipertensivos del embarazo, parto prematuro, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y trastornos inflamatorios y autoinmunes sistémicos³.

La presentación de los síndromes coronarios agudos puede diferir entre hombres y mujeres, aunque la mayoría se presentan con dolor o malestar torácico típico⁸. Los síntomas de presentación en las mujeres pueden incluir dolor torácico atípico, disnea, debilidad, fatiga e indigestión⁸. En una encuesta reciente, menos mujeres reconocieron estos síntomas clásicos (dolor en el pecho, entumecimiento, dolor en la mandíbula u opresión en el pecho) como signos comunes de isquemia miocárdica y ataque cardíaco⁷. La negación del reconocimiento de los síntomas y el retraso en la búsqueda y recepción de atención contribuyen a la persistencia de las disparidades⁴.

Las disparidades en la atención (frente a los hombres) que existían en la década de 1990 persisten hoy. Entre los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), las mujeres < 65 años tenían menos probabilidades de alcanzar tiempo “puerta-balón” dentro del objetivo de 90 minutos⁴. Las mujeres con la misma historia clínica que los hombres tuvieron menos probabilidades de ser remitidas para cateterismo cardíaco⁴. Entre los pacientes con IAM con arterias coronarias obstructivas, la mortalidad fue mayor en las mujeres, especialmente en edades más jóvenes⁴. Finalmente, la mortalidad hospitalaria fue mayor en las mujeres después de los procedimientos de revascularización⁴. Entre los pacientes que presentaban un accidente cerebrovascular isquémico, las mujeres tenían menos probabilidad de ser transportadas al hospital por los servicios de emergencia, menos probabilidad de recibir imágenes dentro del

objetivo de 25 minutos y menos probabilidad de recibir activador del plasminógeno de tipo tisular en el objetivo de 2 horas⁴.

A pesar de esta evidencia de necesidad, casi el 20% de los estudiantes de medicina de posgrado informaron que tenían una formación mínima o nula en conceptos médicos basados en el sexo. La educación clínica debe enfatizar los factores de riesgo específicos o que ocurren predominantemente en las mujeres. Es necesaria la colaboración interdisciplinaria entre especialistas médicos. Se necesita investigación, participación comunitaria y promoción de políticas públicas e intervenciones legislativas. Las campañas de sensibilización deben acentuar los amplios beneficios de la prevención y la optimización de la salud cardiovascular durante toda la vida⁴. Se trata de emprendimientos ambiciosos y desafiantes, y gozan de reconocimiento mundial³.

Factores de riesgo específicos del sexo en las mujeres

Cuando se considera en términos de la esperanza de vida de las mujeres, la aparición de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares ocurre históricamente a edades ≥ 70 años. Sin embargo, las décadas anteriores pueden considerarse una “ventana” de oportunidad para la identificación e intervención de factores de riesgo únicos⁹. En los últimos cinco años, ha aumentado el interés por las diferencias sexuales en las ECV, con la identificación de un número creciente de factores específicos del sexo para ayudar a reconocer y evaluar el riesgo de ECV de las mujeres (Tabla 1)¹⁰⁻¹⁷. Se han establecido vínculos genéticos entre los trastornos cardiometabólicos y los riesgos específicos del sexo¹⁸. Es necesario integrar factores de riesgo específicos de las mujeres en la evaluación cuantitativa de riesgos a lo largo de la vida⁴.

Junto con los factores de riesgo tradicionales, la FMC reconoce la presión arterial alta o la diabetes durante el embarazo y la menopausia como factores de riesgo de ECV². La AEC y el Colegio Americano de Cardiología (CAC) han reconocido formalmente los antecedentes de preeclampsia y menopausia prematura (edad < 40 años) como factores que aumentan el riesgo¹⁹, pero los riesgos específicos vinculados al sexo aún no se han incorporado en ninguna calculadora formal de evaluación de riesgos.

El objetivo de este documento (White paper), publicado por la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) junto con el Día Mundial de la Menopausia 2023, es resaltar los hitos reproductivos femeninos en términos de riesgo cardiovascular potencial y revisar

recomendaciones para minimizar el riesgo de ECV en las mujeres. Si bien se reconoce que tradicionalmente estos documentos de la IMS enfatizan cuestiones específicas de la transición a la menopausia y la postmenopausia, se seleccionó el enfoque de este White paper debido a la evidencia emergente y convincente de que la salud cardiovascular de las mujeres en la mediana edad y más allá refleja eventos reproductivos a lo largo de su vida. Se analizan una serie de hitos reproductivos, incluidos los relacionados con el ciclo menstrual, los resultados adversos del embarazo, los tratamientos para el cáncer de mama y la menopausia.

Ciclicidad menstrual

En 2006, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) emitió una opinión de comité titulada “Menstruación en niñas y adolescentes: uso del ciclo menstrual como signo vital”²⁰. La esencia era que, una vez que las niñas comienzan a menstruar, los médicos deberían preguntar en cada visita el primer día de la última menstruación de la paciente y el patrón de sangrado. Al incluir una evaluación del ciclo menstrual como un “signo vital”, se refuerza la importancia de la menstruación en la salud general. La identificación de patrones menstruales anormales en la adolescencia puede mejorar la identificación temprana de posibles problemas de salud en la edad adulta. Las características del ciclo menstrual relacionadas con el riesgo cardiovascular incluyen menarquia prematura, tardía o irregular, SOP y amenorrea hipotalámica funcional. Se consideran los riesgos de la anticoncepción hormonal¹¹.

Menarquia temprana

Prácticamente todos los debates sobre los factores de riesgo de ECV específicos del sexo incluyen la menarquia temprana o prematura, definida por algunos como < 12 años y por otros como ≤ 10 ^{10-15,17}. En el Estudio de salud de enfermeras, el riesgo CV ajustado multivariable por menarquia temprana ≤ 10 años fue de 1.22 (1.09-1.36)²¹. En una revisión general de 33 estudios, el índice de riesgo (HR) para la ECV compuesta fue de 1.15 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 1.02–1.28)²² (Tabla 2). La menarquia prematura se asocia con el desarrollo del síndrome metabólico y aumento del índice de masa corporal (IMC) y de la adiposidad visceral¹⁵.

Irregularidad del ciclo menstrual

En el Estudio de salud de las enfermeras se demostró que la irregularidad del ciclo menstrual a lo largo de la vida reproductiva está asociada con la mortalidad prematura (< 70 años)²³. En más de 24 años de seguimiento, 79,505 mujeres premenopáusicas sin enfermedades

cardiovasculares, cáncer o diabetes mellitus informaron sobre la duración y regularidad de sus ciclos menstruales. Los resultados incluyeron mortalidad prematura (≤ 70 años) por todas las causas y por causas específicas. Aquellas cuyo ciclo fue siempre irregular o ausente tenían un mayor riesgo de muerte prematura (< 70 años) debido a ECV y cáncer. Con irregularidad o ausencia menstrual reportada entre los 14 y 17 años, en los modelos multivariados el riesgo de muerte prematura aumentó (riesgo relativo (RR) 1.22; $p = 0.006$); para la irregularidad menstrual entre los 18 y los 22 años, el riesgo aumentó aún más (RR 1.39; $p = 0.004$); y para la irregularidad menstrual entre los 29 y los 46 años, se produjo el mayor riesgo de muerte prematura (RR 1.50; $p = 0.001$)²³. Persistió un riesgo significativamente mayor de mortalidad prematura después de ajustar por el IMC, la actividad física, los factores del estilo de vida y excluir a las mujeres con hirsutismo y signos claros de SOP²³.

Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

El potencial de riesgo cardiovascular en mujeres con SOP refleja el desarrollo frecuente del síndrome metabólico y sus componentes (hiperandrogenismo, obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión) con evidencia de ECV clínica y subclínica²⁴. En un meta-análisis de estudios de cohortes, el odds ratio de cardiopatía isquémica fue de 2.77 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 2.12-3.61)²⁵. Sin embargo, un taller del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) de 2021 encontró que la evidencia de asociaciones independientes entre el SOP y las enfermedades cardiovasculares no era concluyente²⁶. Por el contrario, la Guía Internacional para el Manejo del SOP de 2023 recomienda que el SOP se incluya como un factor de riesgo de ECV en las herramientas de evaluación de riesgos, y que las mujeres con SOP se consideren con mayor riesgo de ECV y, potencialmente, de mortalidad CV, y que sean evaluadas para detectar factores de riesgo de ECV. Se deben priorizar las estrategias preventivas²⁷.

Amenorrea hipotalámica funcional

No está claro si la amenorrea hipotalámica funcional (AHF), un espectro de trastornos clínicos - privación calórica extrema (anorexia nerviosa), gasto excesivo de energía (la tríada atlética) o amenorrea inducida por estrés, se asocia con un mayor riesgo de ECV^{28,29}. Los modelos de primates de amenorrea inducida por estrés demostraron vasomoción coronaria anormal y aterosclerosis prematura³⁰. El estudio de Evaluación del Síndrome de Isquemia de la Mujer (WISE) informó disfunción endotelial en mujeres con AHF³¹. Se necesitan más estudios para confirmar el riesgo de ECV a largo plazo.

Anticoncepción basada en hormonas

En un inicio la asociación de los anticonceptivos orales (AO) con mayores riesgos de ECV a corto plazo (trombosis, accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica) reflejó dosis más altas de etinilestradiol que las prescritas actualmente ($< 35 \mu\text{g}$ y, a menudo, $< 20 \mu\text{g}$)¹⁵. En un análisis reciente del Biobanco del Reino Unido, se observó un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (HR 2.49; IC 95% 1.44–4.30) principalmente durante el primer año de uso³². Las recomendaciones para evitar los AO incluyen a mujeres fumadoras y mayores de 35 años, o que tengan hipertensión o trombofilia no controlada¹⁵. Las mujeres con migraña tienen un mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular con los AO; aquellas con dislipidemia tienen riesgos elevados de sufrir IAM y accidente cerebrovascular²². Las mujeres con antecedentes de presión arterial alta durante el embarazo que luego usaron AO combinados (AOC) tenían un mayor riesgo de IAM y tromboembolismo venoso (TEV) que las usuarias de AOC que no compartían ese historial³³. Para las mujeres con ECV o riesgo inicial alto de ECV, son preferibles las opciones anticonceptivas reversibles de acción prolongada y las opciones que solo contienen progestina¹⁴. Las progestinas pueden tener efectos independientes sobre la salud vascular³⁴. El riesgo de trombosis parece ser menor con los AO que contienen norgestrel o levonorgestrel en comparación con aquellos que contienen desogestrel o gestodeno; el riesgo puede ser aún mayor con drospirenona³⁵. La cuestión de si los AOC confieren riesgos de ECV a largo plazo o posibles beneficios merece un estudio adicional³⁶.

Infertilidad

En un estudio de cohorte prospectivo del Estudio de la salud de las enfermeras II ($n = 103,729$), el 27.6% de las participantes informaron infertilidad³⁷. Aquellas con antecedentes de infertilidad tenían un mayor riesgo de enfermedad coronaria (HR 1.13; IC 95 % 1.01–1.26), particularmente con una edad más temprana de infertilidad (≤ 25 años) (HR 1.26; IC 95% 1.09–1.46). Las causas de infertilidad fueron predominantemente trastornos ovulatorios (HR 1,28; IC 95% 1.05–1.55) o endometriosis (HR 1.42; IC 95% 1.09–1.85). No se especificó si las mujeres tenían SOP o reserva ovárica comprometida, ni tampoco medicamentos para la inducción de la ovulación o la presencia de inflamación. En un seguimiento prospectivo del estudio de La Iniciativa de la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative: WHI), un historial de infertilidad al inicio del estudio se asoció con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, específicamente, con fracción de eyección preservada (HR 1.27; $p = 0.002$)³⁸. Esto ocurrió independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Es de destacar que se han informado complicaciones cardiovasculares periparto (preeclampsia, insuficiencia

cardíaca, arritmias, accidente cerebrovascular, edema pulmonar y TEV) cuando la concepción se logró mediante tecnología de reproducción asistida ³⁹.

Resultados adversos del embarazo

En el 2018, el ACOG y el liderazgo de la AHA promovieron la colaboración en la identificación de riesgos y la reducción de ECV en mujeres ⁴⁰. Los resultados adversos del embarazo (RAE) (preeclampsia, diabetes gestacional, pequeño para la edad gestacional, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino y parto prematuro) son más comunes en mujeres con factores de riesgo previos al embarazo (hipertensión, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y obesidad). Todos los RAE presagian una ECV a futuro ⁴¹.

Una revisión general examinó la asociación entre los factores reproductivos en mujeres jóvenes y las ECVs posteriores ²². La revisión incluyó 24 meta-análisis y ocho revisiones sistemáticas con una mediana de seguimiento de pacientes de 8 a 10 años, y evaluó la asociación de factores relacionados con la fertilidad y RAE con futuros eventos de ECV (resultados CV compuestos, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca). Las mujeres con preeclampsia recurrente experimentaron el mayor riesgo: un aumento de tres veces en la insuficiencia cardíaca congestiva. La preeclampsia se asoció con un riesgo dos veces mayor de resultados CV compuestos, incluida la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular. La hipertensión gestacional, el desprendimiento de placenta y los abortos espontáneos recurrentes se asociaron con riesgos entre 1.5 y 1.9 veces mayores. La menarquia precoz, el parto prematuro y el SOP aumentaron los riesgos <1.5 veces.

En otro análisis, un trastorno hipertensivo en el primer embarazo se asoció con un aumento significativo del riesgo de ECV (EC o accidente cerebrovascular) (HR 1,6)⁴². Cuando se distinguió entre preeclampsia e hipertensión gestacional, la preeclampsia se asoció con un riesgo 2,2 veces mayor de enfermedad coronaria, mientras que la hipertensión gestacional se asoció con un riesgo 1,6 veces mayor de accidente cerebrovascular⁴². Los posibles mecanismos fisiológicos que vinculan los trastornos hipertensivos del embarazo con las ECV incluyen la disfunción endotelial y la inflamación¹⁴. Un análisis de aleatorización mendeliano encontró que cualquier trastorno hipertensivo del embarazo se asociaba con enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular isquémico⁴³.

Para apreciar mejor el alcance de los riesgos durante el embarazo, recientemente se ha puesto de relieve el ciclo de vida intergeneracional, llamando la atención sobre los efectos intergestantes de la experiencia de la madre sobre el feto ⁴⁴. Una revisión de los registros sanitarios nacionales daneses reveló que los nacidos de madres con trastornos hipertensivos durante el embarazo tenían un mayor riesgo de diabetes ⁴⁵.

Un antecedente de RAE plantea un desafío especial. En reconocimiento de la necesidad de colaboración entre cardiólogos y obstetras para promover la identificación de riesgos y la reducción de ECV ⁴⁰, se ha propuesto hacer hincapié en el asesoramiento previo al embarazo, la monitorización durante el embarazo, la planificación consciente del parto y el seguimiento posparto prolongado con atención multidisciplinaria adecuada ^{44,46-49}. En Estados Unidos, donde las tasas de mortalidad materna se encuentran entre las más altas de los países desarrollados, algunos centros académicos han establecido unidades de cardio-obstetricia para facilitar estos objetivos ⁴⁶, una medida respaldada por la Comisión Lancet ³.

Tabla 1. Factores reproductivos que contribuyen al riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres.

Ciclo menstrual

- Ciclicidad/irregularidad menstrual
- Menarquia temprana
- Síndrome de ovario poliquístico
- Amenorrea hipotalámica funcional
- Anticoncepción basada en hormonas

Infertilidad/tratamiento de fertilidad

Resultados adversos del embarazo

- Preeclampsia
- Hipertensión gestacional
- Diabetes gestacional
- Aborto espontáneo
- Nacimiento de un niño muerto
- Desprendimiento de la placenta
- Parto prematuro
- Bajo peso al nacer
- Pequeño para la edad gestacional
- Paridad final (< 1 o ≥ 5)

Cáncer de mama

- Quimioterapia
- Radioterapia
- Terapia endocrina

Menopausia

- Síndrome metabólico
 - Síntomas vasomotores
 - Vida reproductiva más corta
 - Menopausia precoz e insuficiencia ovárica prematura
 - Terapia hormonal menopáusica
-

Tabla 2. Hitos reproductivos y riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres.

Incremento del riesgo	Resultado cardiovascular compuesto	Enfermedad isquémica cardíaca	Apoplejía	Insuficiencia cardíaca
3 veces	–	–	–	Preeclampsia recurrente
2 veces	Preeclampsia, feto muerto intrauterino, parto pretérmino	Preeclampsia, preeclampsia recurrente, parto pretérmino, diabetes gestacional	AOCs, preeclampsia, preeclampsia recurrente	
1.5–1.9 veces	Hipertensión gestacional, desprendimiento placentario, IOP, diabetes gestacional	AOCs, menopausia temprana, IOP, abortos recurrentes	AOCs, preeclampsia recurrente, parto pretérmino, diabetes gestacional	
< 1.5 veces	Menarquia temprana, SOP, menopausia temprana	Abortos espontáneos, SOP, parto pretérmino, síntomas menopáusicos	SOP	
Reducido	Lactancia prolongada			

AOCs, anticonceptivos orales combinados; IOP, insuficiencia ovárica prematura; SOP, síndrome de ovario poliquístico

Datos tomados de Okoth K, et al. *BMJ* 2020, Tabla 1, Resumen de resultados y texto ²²

Cáncer de mama

El cáncer de mama y las ECV comparten factores de riesgo: edad, dieta, antecedentes familiares, consumo de alcohol, reemplazo hormonal, obesidad/sobrepeso, actividad física y consumo de tabaco ⁵⁰. Aunque el cáncer de mama no es un hito reproductivo *per se*, el tratamiento a menudo altera la función reproductiva y compromete la producción de hormonas ováricas. El campo de la cardio-oncología ha surgido a medida que avanza la conciencia clínica sobre las implicaciones cardiovasculares de gran alcance del cáncer en sí y de los tratamientos contra el cáncer. En una cohorte del registro de cáncer “Surveillance, Epidemiology, and End Results” que incluyó mujeres con tratamiento definitivo para el cáncer de mama localizado y que estaban vivas 5 años después de su diagnóstico inicial, la incidencia acumulada de mortalidad no relacionada con el cáncer de mama fue casi siete veces mayor que la incidencia acumulada de mortalidad por cáncer de mama. La ECV fue la causa más común y afectó al 30% ⁵¹.

Cuando se ve desde la perspectiva de los tratamientos contra el cáncer (quimioterapia, radioterapia y terapia endocrina), cada uno afecta el riesgo CV de manera diferente. La quimioterapia contribuye a la insuficiencia ovárica inducida, mientras que agentes como las antraciclina y el trastuzumab contribuyen directamente a la lesión CV, aumentando el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva ⁵⁰. La radioterapia (RT) de la pared torácica aumenta la cardiopatía isquémica, la lesión valvular y pericárdica y la miocardiopatía ^{11,50,52,53}. En el estudio Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology (WECARE) de mujeres jóvenes (< 55 años) con cáncer de mama, la RT del lado izquierdo se asoció con un aumento significativo de 2.5 veces de eventos de ECV en comparación con la RT del lado derecho ⁵⁴. En otro estudio, la insuficiencia cardíaca y la fibrilación/aleteo auricular fueron comunes una década después de la irradiación ⁵⁵.

En un estudio de 5 años realizado en el Reino Unido que comparó las tasas de eventos CV después de iniciar la terapia endocrina (inhibidores de la aromatasa (IA) versus tamoxifeno), la tasa de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fue similar entre los tratamientos, mientras que la tasa de insuficiencia cardíaca aumentó significativamente en un 86% y mortalidad CV en un 50% con IA vs. tamoxifeno⁵². En un análisis separado, los eventos trombóticos dominaron los riesgos CV con terapias moduladoras selectivas de los receptores de estrógenos, mientras que, con los IA, el síndrome metabólico, la hipertensión y la dislipidemia fueron prevalentes, y las tasas de eventos CV aumentaron ⁵⁶.

En resumen, para las mujeres que reciben tratamiento por cáncer de mama, la detección y la identificación de factores de riesgo de ECV y la promoción de hábitos de vida saludables son prioridades. Para las mujeres con antecedentes de cáncer de mama tratado, se deben continuar con estas medidas. La derivación para una evaluación cardíaca podría ser apropiada para monitorear la función cardíaca dependiendo de los tratamientos específicos, el desarrollo de los síntomas y la presentación clínica, una medida respaldada por la Comisión Lancet ^{3,50,53}.

Menopausia

A diferencia de los hitos reproductivos detallados anteriormente que experimentan algunas personas, la menopausia es un evento universal para las personas reproductivamente competentes que nacen con ovarios y viven lo suficiente. La transición a la menopausia puede considerarse un portal hacia la segunda mitad de la vida y, como tal, brinda una oportunidad para reevaluar el estilo de vida, reconocer problemas de salud actuales y potenciales y fomentar un enfoque proactivo hacia el bienestar futuro, particularmente el bienestar cardiovascular ⁵⁷. Recientemente se han abordado las complejidades de los cambios cardiometabólicos durante la transición a la menopausia ^{13,16,58}. Cuatro aspectos clave que pueden afectar el riesgo de ECV incluyen los cambios en la salud cardiometabólica, los síntomas de la menopausia, la vida reproductiva y la terapia hormonal menopáusica.

Cambios en la salud cardiometabólica

Durante la transición a la menopausia se produce una mayor prevalencia del síndrome metabólico, acompañada de un aumento de la aterosclerosis subclínica ^{16,58}. Clínicamente se produce aumento de peso (debido al envejecimiento) y redistribución de la grasa como obesidad abdominal (debido a la menopausia) mientras que también aumenta el tejido adiposo visceral ⁵⁸. El aumento de la resistencia a la insulina, el deterioro del perfil lipídico (aumentos de lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos) y las alteraciones en la composición y el metabolismo del músculo esquelético también pueden contribuir al perfil cardiometabólico adverso asociado con la transición a la menopausia ^{16,58}.

Síntomas vasomotores

Entre los innumerables síntomas de la transición a la menopausia, el riesgo cardiovascular se asocia con síntomas vasomotores (SVM), alteraciones del sueño y depresión. La evidencia longitudinal prospectiva del Estudio de mujeres en todo el país (SWAN: Study of Women Across the Nation) reveló por primera vez patrones variables de SVM a lo largo de la transición

a la menopausia ⁵⁹. La aparición temprana de SVM, ya sea que persista o disminuya después de la menopausia, se asoció con un aumento del espesor íntima-medial (EIM) de la carótida ⁵⁹. Se ha corroborado la asociación de riesgos desfavorables de ECV con SVM de aparición temprana en mujeres premenopáusicas⁶⁰. Se ha demostrado que las mujeres con SVM tienen una peor función endotelial, aumento de la calcificación aórtica, aumento de la calcificación de la arteria coronaria (CArC), mayor EIM carotídeo y placa carotídea, reducción aguda del control vagal cardíaco, mayor prevalencia de sobrepeso u obesidad y SVM de aparición temprana (entre 40 y 53 años) ⁶¹. Se han informado asociaciones entre SVM y riesgo de ECV en múltiples cohortes, incluidas SWAN, WISE, Healthy Woman Study, MsHeart ⁶¹ y el International Collaboration for a Life Course Approach to Women's Reproductive Health and Chronic Disease Events Consortium ⁶². Los SVM de aparición temprana se encuentran entre los predictores más sólidos de ECV subclínica de muchas covariables evaluadas: más fuertes que los factores de riesgo de ECV y los niveles de hormonas esteroides sexuales ⁶¹. Los investigadores del estudio SWAN también han identificado un riesgo casi dos veces mayor de eventos clínicos de ECV en mujeres que reportan SVM frecuentes de dos décadas de duración ⁶³. Los SVM pueden estar emergiendo como un nuevo factor de riesgo de ECV específico para las mujeres ⁶³. Las asociaciones con SVM incluyen antecedentes de trastornos hipertensivos del embarazo y diabetes mellitus gestacional ^{64,65}. Se desconoce si el tratamiento de los SVM reducirá el riesgo de ECV.

Esperanza de vida reproductiva

La vida reproductiva se extiende desde la menarquia hasta la menopausia con una duración aproximada de 40 años. Para las mujeres que experimentan la menopausia < 40 años, con una vida reproductiva de < 30 años de duración, el riesgo de ECV aumenta ¹¹. Un análisis de datos agrupados de 15 estudios observacionales en cinco países que incluyeron a 301,438 mujeres identificó un mayor riesgo de ECV en mujeres con menopausia < 40 años de edad ⁶⁶. La tasa de eventos fue de 4.1/1.000 personas-año; HR 1.55 (IC 95% 1.38–1.73), consistente con estimaciones de otros estudios ^{22,67,68}. La vida reproductiva más corta se ha asociado con mayores riesgos de cardiopatía isquémica ²¹, insuficiencia cardíaca congestiva ⁶⁹ y diabetes⁷⁰. Si estas asociaciones reflejan orígenes compartidos (genéticos, estilo de vida, riesgos ambientales) que conducen al envejecimiento prematuro o son simplemente atribuibles a una deficiencia prematura de estrógenos es un tema de investigación y debate activo ⁷¹⁻⁷³.

Terapia hormonal menopáusica (THM)

Durante la década de los 80's, decenas de estudios observacionales informaron beneficios de la terapia con estrógenos sobre los factores de riesgo cardiovascular, marcadores sustitutos del riesgo CV y resultados clínicos de ECV ⁷⁴. El estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention) informó que los efectos del estrógeno equino conjugado (EEC) y el acetato de medroxiprogesterona (AMP) o la progesterona micronizada (PM) sobre los factores de riesgo de ECV variaron de neutrales a beneficiosos ⁷⁵. En ensayos controlados aleatorios posteriores de terapia hormonal se inscribieron mujeres de 50 a 79 años para evaluar la prevención secundaria (p. ej., estudio HERS: Heart and Estrogen Progestin Reemplazo Study) ⁷⁶ y primaria (p. ej., Women's Health Initiative, WHI) ^{77,78} con resultados decepcionantes. En el WHI, los riesgos (infarto, ictus, trombosis venosa y cáncer de mama) superaron los beneficios preventivos (reducción de fracturas y cáncer de colon) ⁷⁸. Cuando se compararon los resultados del ensayo de EEC solo con los del ensayo de terapia combinada (EEC más AMP), se revelaron resultados divergentes para los eventos cardiovasculares y de cáncer de mama (más eventos con terapia combinada; menos con EEC solo) ⁷⁸. Análisis adicionales revelaron un beneficio en la mortalidad para las mujeres más jóvenes que tomaban EEC solo ^{79,80}. Una revisión general reciente que evaluó 60 revisiones sistemáticas, 102 meta-análisis de ensayos controlados aleatorios y 38 meta-análisis de estudios observacionales, informó beneficios para la mortalidad por ECV con la terapia con estrógenos solos, pero efectos adversos de la THM sobre el accidente cerebrovascular y la incidencia de ECV ⁸¹.

Los análisis estratificados de los resultados del WHI por década de edad y años desde la menopausia proporcionaron una evaluación clínicamente más relevante de los riesgos y beneficios ^{77,78}. Dado que las mujeres más jóvenes (entre 50 y 59 años) tienen más probabilidades de presentar SVMs molestos, fue tranquilizador que los riesgos fueran menores que en las mujeres ≥ 60 años) ⁷⁸. La mayoría de los grupos de expertos recomiendan una evaluación gradual para evaluar la idoneidad y seguridad de las mujeres que están considerando la terapia hormonal para aliviar los síntomas ^{57,82-85}. Esto incluye revisión de contraindicaciones, evaluación de riesgos estandarizados de ECV y cáncer de mama y confirmación del estado uterino. Para las mujeres que desean considerar la terapia hormonal, la ausencia de contraindicaciones y los bajos riesgos iniciales de ECV y cáncer de mama permiten el espectro completo de opciones de terapia hormonal. Para aquellas con riesgo intermedio de ECV, se prefieren las terapias transdérmicas con estradiol y progesterona micronizada, si es necesario para la protección uterina.

Las preparaciones transdérmicas de estradiol tienen menos efecto sobre los factores de coagulación, la presión arterial, los triglicéridos, la proteína C reactiva y la globulina fijadora de hormonas sexuales y, en dosis más bajas, son preferibles para mujeres con riesgo de TEV, hipertensión, hipertrigliceridemia, obesidad, síndrome metabólico y diabetes y antecedentes de enfermedad de la vesícula biliar⁵⁷. Mientras que, para aquellas con alto riesgo de ECV, se debe considerar una opción no hormonal para aliviar los SVM. La progesterona micronizada oral parece tener poco o ningún efecto adverso sobre los lípidos⁷⁵. Varios estudios observacionales (ESTHER, E3N, Million Women Study) evaluaron el riesgo de trombosis y encontraron que el riesgo era mayor con AMP que con otras progestinas⁸⁶⁻⁸⁸. La progesterona micronizada y los derivados del embarazo se consideran neutros respecto a la trombosis⁸⁶.

Riesgos y beneficios de enfermedades cardiovasculares de la terapia hormonal menopáusica

¿Cuál es la opinión actual sobre el riesgo de ECV al iniciar una terapia hormonal? Si la mujer tiene < 60 años o está dentro de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia, la relación beneficio-riesgo es favorable para el tratamiento de los síntomas y la reducción de la pérdida ósea y las fracturas. Si la edad es > 60 años o más de 10 años desde el inicio de la menopausia, se han informado mayores riesgos absolutos de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, trombosis y demencia⁸⁵. ¿Cuál es la opinión actual sobre los beneficios de la terapia hormonal para las enfermedades cardiovasculares? Esta pregunta sigue generando controversia.

La hipótesis de la ventana de oportunidad revisada

En respuesta a los resultados negativos de los ensayos de prevención primaria y secundaria de enfermedades coronarias que reclutaron sujetos en promedio al menos una década mayor que la edad habitual de la menopausia, la hipótesis del tiempo o ventana de oportunidad, propuesta inicialmente por Thomas Clarkson en respuesta a los hallazgos de sus estudios con primates, ha sido revisado⁸⁹. Sus datos sugirieron originalmente que la terapia con estrógenos podría prevenir la enfermedad coronaria si se iniciaba cerca de la menopausia en mujeres jóvenes con una vasculatura sana al inicio del estudio. En el WHI, algunos hallazgos fueron consistentes con la hipótesis del tiempo. Las mujeres de 50 a 59 años que recibieron estrógeno solo durante 7.2 años mostraron una reducción significativa del IAM y CArC al final del estudio y tasas de revascularización reducidas⁷⁸. El Estudio Danés de Prevención de la Osteoporosis (DOPS) fue diseñado para evaluar los efectos de la terapia hormonal sobre la salud ósea en mujeres perimenopáusicas y recientemente postmenopáusicas. En un ensayo abierto con una serie de

críticas metodológicas, el DOPS informó que el resultado de seguridad CV preespecificado (una combinación de muerte u hospitalización por infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca) se redujo al final de 10 años de terapia en mujeres asignadas a terapia hormonal ⁹⁰. En esfuerzos adicionales para confirmar la hipótesis del tiempo, se iniciaron dos ensayos aleatorios controlados con placebo utilizando los criterios de valoración sustitutos de ECV de CArc y espesor de la íntima carotídea. El Estudio de Prevención Temprana de Estrógenos de Kronos (KEEPS) evaluó dos preparaciones de estrógenos, una dosis más baja de EEC que la utilizada en el WHI y estradiol transdérmico en una dosis similar a EEC 0.625 mg, ambos ciclados con progesterona micronizada oral. Al final del estudio, la progresión de la aterosclerosis no difirió en los grupos de terapia hormonal versus placebo ⁹¹. El ensayo Tratamiento postmenopáusico temprano versus tardío con estradiol (ELITE) evaluó el estradiol oral con progesterona vaginal en mujeres < 6 años y > 10 años desde la menopausia. Después de 5 años de seguimiento, el EIM carotídea no había progresado en el mismo grado en las mujeres que comenzaron con estrógeno < 6 años desde la menopausia; la CArc fue similar entre los grupos de tratamiento ⁹².

Las inconsistencias en los resultados de los ensayos podrían reflejar diferencias en las edades de los sujetos, salud inicial, dosis de estrógeno, preparación, modo de administración o exposición simultánea a progestágenos, y han disuadido a algunos de recomendar estrógenos para la prevención de enfermedades coronarias ^{3,57,85} mientras que otros ^{13,82} permiten que el uso de terapia con estrógenos podría proporcionar beneficios vasculares. Las similitudes en los ensayos que proporcionaron evidencia que respalda la hipótesis del tiempo o ventana de oportunidad incluyen la administración de preparaciones orales de estrógeno en dosis equivalentes o superiores a 0.625 mg de EEC con poca o ninguna exposición a progestágenos, durante duraciones ≥ 5 años, a mujeres más jóvenes (< 60 años), cercano al momento de presentación de la menopausia (≤ 6 años) ⁷⁴. A partir de estos hallazgos, algunos grupos – incluido la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) – se refiere a la posibilidad de la prevención primaria a pesar de que la terapia hormonal no está aprobada para esta indicación ⁸².

Duración de la terapia

Surgen preguntas con respecto a continuar la terapia hormonal a medida que las mujeres envejecen o reiniciar la terapia hormonal si los VMS reaparecen después de la interrupción ⁹³. Desafortunadamente, la escasez de orientación basada en evidencia sobre la seguridad de

suspender y reiniciar, o continuar la terapia durante períodos prolongados para mujeres que iniciaron la terapia hormonal en el momento de la menopausia para el alivio de los SVM, desafía la capacidad de hacer recomendaciones firmes. Las declaraciones de consenso clínico permiten continuar con la THM en mujeres sanas ≥ 65 años sin contraindicaciones luego de una discusión anual de los riesgos y beneficios anticipados y una reevaluación del estado individual de salud^{57,82-85}. Las medidas de sentido común incluyen reducir la dosis y considerar preparaciones de estrógeno transdérmicas versus orales⁹³. Si nuevas consideraciones de salud alteran el perfil de seguridad, el enfoque más prudente puede ser cambiar a una terapia no hormonal para aliviar los síntomas⁹³.

Consideraciones para la menopausia precoz o la insuficiencia ovárica prematura

Aunque 18 años de seguimiento del WHI no revelaron ningún aumento en la mortalidad para ningún grupo de edad⁷⁵, se sugirió un beneficio en la mortalidad para las mujeres con menopausia temprana debido a la salpingooforectomía bilateral (SOB). Con EEC solos (después de histerectomía) y SOB entre los 50 y 59 años, la mortalidad se redujo en un 32%; y para aquellas con SOB < 45 años, la mortalidad se redujo en un 40%⁸⁰. Para las mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP) o menopausia precoz, las recomendaciones universales incluyen, en ausencia de contraindicaciones o riesgos elevados de ECV o cáncer de mama, iniciar la terapia hormonal inmediatamente después del diagnóstico y continuar hasta la edad prevista de la menopausia natural cuando sea aconsejable continuar. puede reevaluarse^{57,83,85,94-99}.

La mayoría de los estudios han detectado una asociación de la IOP con riesgo de ECV en la mediana edad^{22,68,100,101}. En el Estudio Longitudinal Canadiense sobre el Envejecimiento, las mujeres con IOP tenían una puntuación de riesgo de Framingham a 10 años más alta que aquellas con menopausia natural a la edad prevista, comparable a aquellas con menopausia quirúrgica¹⁰². La mayoría, pero no todos, respaldan el hallazgo de un riesgo elevado de ECV en mujeres con IOP¹⁰³. Un estudio de aleatorización mendeliano que encontró mayores riesgos de ECV (fibrilación auricular, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular) con una edad más temprana de tener su primer nacimiento, el número de nacidos vivos y una edad más temprana de la menarquia, no encontró asociación con la edad en la menopausia¹⁰⁴. Estos informes son provocativos y subrayan la necesidad de realizar más investigaciones para establecer el riesgo de ECV y confirmar las recomendaciones prácticas.

Prevención primaria de enfermedades cardiovasculares

En los últimos cinco años, las recomendaciones actualizadas para la prevención primaria de las ECV en mujeres acentúan la detección de factores de riesgo específicos del sexo ^{11,105,106}. Adoptar una perspectiva del curso de vida, con atención a los hitos reproductivos de las mujeres como se describe en este documento de la IMS, será beneficioso para los médicos ahora. Es de esperar que en el futuro se incorporen riesgos específicos por sexo en las calculadoras de riesgo de ECV estandarizadas. La monitorización estrecha y la modificación temprana de los factores cardiometabólicos reconocidos son estrategias clave que mitigarán, al menos en parte, el aumento del riesgo cardiovascular conferido por estos factores reproductivos.

Desde el punto de vista del estilo de vida (ejercicio, dieta, control de peso y abandono del tabaquismo), las recomendaciones de prevención son universales. Además de estas medidas, la Federación Mundial Del Corazón (World Heart Federation: WHF), que tiene como misión dirigirse a todas las naciones/etnias, también recomienda evitar el alcohol y el estrés. Desde el punto de vista de la evaluación y el manejo de la presión arterial, la glucosa en sangre y el colesterol en sangre, las recomendaciones de la WHF son las mismas que las de los EE. UU. y otras naciones desarrolladas.

Una estrategia aceptada consiste en fomentar cinco comportamientos de salud (comer mejor, ser más activo físicamente, dejar de fumar, dormir bien y controlar el peso) junto con recomendaciones para controlar tres factores de riesgo: lípidos en sangre, glucosa en sangre y presión arterial) ¹⁰⁷. El concepto de “Salud Cardiovascular Ideal” incluye la consecución de todos estos objetivos ¹⁰⁷. Sin embargo, en Estados Unidos la prevalencia de salud CV ideal es <1%. El número de personas con ≥ 5 medidas de niveles ideales disminuye con la edad: para los adolescentes, en la pubertad, el 45%; a los 20-39 años, el pico de edad fértil, solo el 32%, a los 40-59 años, la transición a la menopausia, solo el 11%, y hacia los ≥ 60 años, cuando se presentan manifestaciones de ECV, solo el 4% alcanza este objetivo ¹⁰⁷. Los beneficios de esforzarse por lograr una salud CV ideal están bien establecidos. Además de reducir notablemente el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad, la evidencia respalda una reducción en los riesgos de cáncer, demencia, enfermedad renal terminal y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se podría anticipar una mejor función cognitiva y calidad de vida, una mayor duración de la salud y menores costos de atención médica ¹⁰⁷.

Desde una perspectiva global, persisten desafíos apremiantes para lograr la prevención de las ECV para todos. Es necesario abordar las condiciones psicológicas, raciales, étnicas, socioeconómicas, geográficas y ambientales que conducen a disparidades en el acceso a la atención médica, a los recursos que promueven la salud y al bienestar cardiovascular ³. La Comisión Lancet ha proporcionado una descripción general de las condiciones específicas que deben considerarse en áreas geográficas globales seleccionadas al identificar e implementar estrategias de prevención ³. La concienciación de los médicos sobre las diferencias raciales y étnicas en los factores de riesgo cardiovascular y las terapias preventivas en su país de origen es un paso esencial para una atención eficaz ¹⁰⁸.

Las recomendaciones finales de la Comisión Lancet incluyen:

- 1) Cerrar la brecha de conocimiento con ensayos clínicos y sistemas de vigilancia de la salud con la potencia adecuada;
- 2) Mejorar la conciencia sobre las enfermedades cardiovasculares en las mujeres a través de la educación;
- 3) Abordar factores de riesgo bien establecidos, específicos de cada sexo y poco reconocidos mediante el cribado, la detección y la intervención temprana; y
- 4) Fortalecer los sistemas de atención de salud e involucrar a los profesionales de la salud.

PUNTOS CLAVE

- Un número creciente de hitos reproductivos se asocian con mayores riesgos de ECV en las mujeres.
- El desarrollo de una lista de verificación de los hitos reproductivos que están asociados con un mayor riesgo de ECV ayudaría a los médicos a obtener antecedentes relevantes de sus pacientes, aumentar la vigilancia de los riesgos tradicionales de ECV y recomendar medidas preventivas apropiadas.
- La adopción de hitos específicos por sexo como riesgos de ECV incluidos en las calculadoras de riesgo formales aumentaría la conciencia general y validaría su importancia.
- Se anticiparía que la implementación temprana de medidas preventivas, cuando se identifica inicialmente el hito reproductivo, mejoraría los resultados de las ECV.

Potencial conflictos de interés La autora reporta servir en la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad de Investigación Clínica ICON a nombre de Farmacéutica Mithra.

La autora por sí misma es responsable del contenido y la escritura de este documento.

Fuente de financiamiento Ninguno.

Referencias

1. World Heart Federation. What is cardiovascular disease? Available at <https://world-heart-federation.org/what-is-cvd/>; accessed 6/24/23.
2. World Heart Federation. Women & CVD. Available at <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>; accessed 6/24/23.
3. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
4. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, et al. American Heart Association. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Jun 7;145(23): e1059-e1071. doi: 10.1161/CIR.0000000000001071.
5. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):499-510. doi: 10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82.
6. Leifheit-Limson EC, D'Onofrio G, Daneshvar M, et al. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients with Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 3;66(18):1949-1957. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.859.
7. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. American Heart Association. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 16;143(7): e239-e248. doi: 10.1161/CIR.0000000000000907.
8. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:916–947.

9. Stuenkel CA. Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women? *Climacteric*. 2019 Apr;22(2):133-139. doi: 10.1080/13697137.2018.1561665.
10. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Feb;11(2): e004437. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437.
11. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, et al. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):592-599. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429.
12. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Jun 6; 2:100028. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100028.
13. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021 Mar 7;42(10):967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 1;43(25):2372.
14. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):652-672. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319895.
15. Kim C, Catov J, Schreiner PJ, et al. Women's Reproductive Milestones and Cardiovascular Disease Risk: A Review of Reports and Opportunities from the CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028132. doi: 10.1161/JAHA.122.028132.
16. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause 1. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10:442-456.
17. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023 Aug 23: ehad472. doi: 10.1093/eurheartj/ehad472.
18. Xiao B, Velez Edwards DR, Lucas A, et al. Regeneron Genetics Center. Inference of Causal Relationships Between Genetic Risk Factors for Cardiometabolic Phenotypes and Female-Specific Health Conditions. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e026561. doi: 10.1161/JAHA.121.026561.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA

- Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25): e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625. Erratum in: *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25): e1182-e1186.
20. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol*. 2015 Dec;126(6): e143-e146. doi: 10.1097/AOG.0000000000001215.
 21. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated with Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 2;6(11): e006713. doi: 10.1161/JAHA.117.006713.
 22. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ*. 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ*. 2020 Oct 14;371:m3963.
 23. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 Sep 30;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464.
 24. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Oct;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
 25. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Nov 12; 7:552421. doi: 10.3389/fcvm.2020.552421.
 26. Cardiovascular Risk Across the Lifespan for Polycystic Ovary Syndrome Workshop, October 22, 2021 <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2021/cardiovascular-risk-across-lifespan-polycystic-ovary-syndrome-workshop>. Accessed 26 Jun 2023.
 27. Teede HJ, Thien Tay C, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 Aug 15: dgad463. doi: 10.1210/clinem/dgad463
 28. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017 May;35(3):256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581.
 29. Kuehn BM. Rising Heart Risks for Young Women Linked to Low Estrogen. *Circulation*. 2019 Jan 22;139(4):549-550. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038754.

30. Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, Clarkson TB. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:381–8.
31. Bairey Merz CN, Berga S, Cook-Weins G, et al. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *J Endocr Soc.* 2022 Nov 1;6(Suppl 1): A249. doi: 10.1210/jendso/bvac150.512.
32. Johansson T, Fowler P, Ek WE, et al. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3107-3115. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038659.
33. US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016 (US MEC). Source: [Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.](#) Last Reviewed: March 27, 2023. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec_personal. Accessed 6 Sept 2023.
34. Fabunmi OA, Dlodla PV, Nkambule BB. Investigating cardiovascular risk in premenopausal women on oral contraceptives: Systematic review with meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 25; 10:1127104. doi: 10.3389/fcvm.2023.1127104.
35. UpToDate. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. Last updated 27 Mar 2023. https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Accessed 6 Sep 2023.
36. Barsky L, Shufelt C, Lauzon M, et al. Prior Oral Contraceptive Use and Longer-Term Mortality Outcomes in Women with Suspected Ischemic Heart Disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2021 Mar;30(3):377-384. doi: 10.1089/jwh.2020.8743.
37. Farland LV, Wang YX, Gaskins AJ, et al. Infertility and Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027755. doi: 10.1161/JAHA.122.027755.
38. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Apr 26;79(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.020.
39. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated with Assisted Reproductive Technology (from a National

- Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol.* 2023 Jan 1; 186:126-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.08.037.
40. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation.* 2018 Jun 12;137(24): e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582.
 41. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, et al. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2018 Feb;41(2):239-246. doi: 10.1002/clc.22887.
 42. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 17;79(19):1901-1913. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.335.
 43. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy with Future Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open.* 2023 Feb 1;6(2): e230034. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0034.
 44. Khan SS, Brewer LC, Canobbio MM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Optimizing Prepregnancy Cardiovascular Health to Improve Outcomes in Pregnant and Postpartum Individuals and Offspring: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2023 Feb 14;147(7): e76-e91. doi: 10.1161/CIR.0000000000001124.
 45. Yang L, Huang C, Zhao M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a nationwide population-based cohort study. *BMC Med.* 2023 Feb 16;21(1):59. doi: 10.1186/s12916-023-02762-5.
 46. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Jun 9;141(23): e884-e903. doi:

- 10.1161/CIR.0000000000000772. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23): e904. Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 23;143(12): e792-e793.
47. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 4;143(18): e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
 48. Jowell AR, Sarma AA, Gulati M, et al. Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA Cardiol*. 2022 Mar 1;7(3):346-355. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4391. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2023 Jun 14.
 49. Graves CR, Woldemichael RM, Davis SF. Cardio-Obstetrics: Moving Beyond Programming to Action. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028141. doi: 10.1161/JAHA.122.028141.
 50. Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Feb 20;137(8): e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556. Erratum in: *Circulation*. 2019 Aug 27;140(9): e543.
 51. KC M, Fan J, Hyslop T, et al. Relative Burden of Cancer and Noncancer Mortality Among Long-Term Survivors of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7): e2323115. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.23115.
 52. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women with Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):549-559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750.
 53. Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1110-1120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371.

54. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, et al. WECARE Study Collaborative Group. Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer: The WECARE Study. *JACC CardioOncol.* 2021 Sep 21;3(3):381-392. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.008.
55. Jacobs JE, L'Hoyes W, Lauwens L, et al. Mortality and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Breast Cancer Receiving Radiotherapy: The First Decade. *J Am Heart Assoc.* 2023 Apr 18;12(8): e027855. doi: 10.1161/JAHA.122.027855.
56. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2021 Jun;14(3): e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082.
57. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
58. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Dec 22;142(25): e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
59. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause.* 2016 Oct;23(10):1067-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000676.
60. Choi HR, Chang Y, Kim Y, et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Risk of Incident Early-Onset Vasomotor Symptoms Among Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9):2666-2673. doi: 10.1210/clinem/dgac327.
61. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric.* 2018 Apr;21(2):96-100. doi: 10.1080/13697137.2018.1430131.

62. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6): 898.e1-898.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.039.
63. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3): e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.
64. Cortés YI, Conant R, Catov JM, et al. Impact of nulliparity, hypertensive disorders of pregnancy, and gestational diabetes on vasomotor symptoms in midlife women. *Menopause*. 2020 Dec;27(12):1363-1370. doi: 10.1097/GME.0000000000001628.
65. Faubion SS, King A, Kattah AG, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and menopausal symptoms: a cross-sectional study from the data registry on experiences of aging, menopause, and sexuality. *Menopause*. 2020 Aug 17;28(1):25-31. doi: 10.1097/GME.0000000000001638.
66. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019 Nov;4(11): e553-e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.
67. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021 Apr;128(5):809-821. doi: 10.1111/1471-0528.16524.
68. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2411-2421. doi: 10.1001/jama.2019.19191.
69. Hall PS, Nah G, Howard BV, et al. Reproductive Factors and Incidence of Heart Failure Hospitalization in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 23;69(20):2517-2526. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.557.
70. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2014;37(3):725-33. doi: 10.2337/dc13-1986.
71. Manson JE, Woodruff TK. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular Disease: The Role of Estrogen. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7):776-777. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2662.

72. Laven JSE. Genetics of Menopause and Primary Ovarian Insufficiency: Time for a Paradigm Shift? *Semin Reprod Med.* 2020 Sep;38(4-05):256-262. doi: 10.1055/s-0040-1721796.
73. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol.* 2019 Mar;34(3):235-246. doi: 10.1007/s10654-019-00490-w.
74. Stuenkel CA. Menopausal Hormone Therapy and the Role of Estrogen. *Clin Obstet Gynecol.* 2021 Dec 1;64(4):757-771. doi: 10.1097/GRF.0000000000000648.
75. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA.* 1995 Jan 18;273(3):199-208. Erratum in: *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1676.
76. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605.
77. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007 Apr 4;297(13):1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA.* 2008 Mar 26;299(12):1426.
78. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
79. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
80. Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, et al. WHI Investigators. Menopausal Estrogen-Alone Therapy and Health Outcomes in Women with and Without Bilateral Oophorectomy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2019 Sep 17;171(6):406-414. doi: 10.7326/M19-0274.
81. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Medicine.* 2021;18(8): e1003731.

82. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS (International Menopause Society) recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guideline on menopause— Diagnosis and management. Published 12 November 2015; updated 5 December 2019). Available at www.nice.org.uk/guidance/ng23.
84. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123(1):202-216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2016 Jan;127(1):166. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):604.
85. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
86. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840.
87. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340.
88. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277.
89. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-353.
90. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
91. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women. *Ann Intern Med* 2014;161:249–260.
92. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1230.

93. Stuenkel CA. Managing menopausal vasomotor symptoms in older women. *Maturitas*. 2021 Jan; 143:36-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.005.
94. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017 May;129(5): e134-e141. doi: 10.1097/AOG.0000000000002044.
95. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten-point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81:88-92. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003.
96. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-937.
97. Panay N, Anderson R, Nappi R, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society white paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-446.
98. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, et al. Approach to the Patient with New-Onset Secondary Amenorrhea: Is This Primary Ovarian Insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):825-835. doi: 10.1210/clinem/dgab766.
99. Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMc2116488.
100. Liu J, Jin X, Liu W, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Mar 21; 10:1131251. doi: 10.3389/fcvm.2023.1131251.
101. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum Reprod*. 2020 Aug 1;35(8):1933-1943. doi: 10.1093/humrep/deaa124.
102. Price MA, Alvarado BF, Rosendaal NTA, et al. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause* 2021 Jan 428(5):484-490.
103. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PLoS One*. 2020; 71 Mar 5;15(3): e0229576. doi: 10.1371/journal.pone.0229576.
104. Ardissino M, Slob EAW, Carter P, et al. Sex-Specific Reproductive Factors Augment Cardiovascular Disease Risk in Women: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e027933. doi: 10.1161/JAHA.122.027933.

105. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al. ACC CVD Women's Committee Members. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 26;75(20):2602-2618. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
106. Ivey SL, Hanley HR, Taylor C, et al. Right Care Women's Cardiovascular Writing Group. Early identification and treatment of women's cardiovascular risk factors prevents cardiovascular disease, saves lives, and protects future generations: Policy recommendations and take action plan utilizing policy levers. *Clin Cardiol*. 2022 Nov;45(11):1100-1106. doi: 10.1002/clc.23921.
107. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. American Heart Association. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Aug 2;146(5): e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.
108. Mehta LS, Velarde GP, Lewey J, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Underrepresented Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Cardiovascular Disease Risk Factors in Women: The Impact of Race and Ethnicity: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 May 9;147(19):1471-1487. doi: 10.1161/CIR.0000000000001139.